

Aus dem Stoffwechselbereich der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Klinikum Westend

Direktor : Prof. Dr. M. Alexander

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der iatrogenen Hypothreose durch Sulfonamide

Inaugural Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Willi Buchbender
aus Dieringhausen

1977

Aus dem Stoffwechselbereich der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Klinikum Westend

Direktor Prof. Dr. M. Alexander

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der iatrogenen Hypothreose durch Sulfonamide

Inaugural Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

**Willi Buchbender
aus Dieringhausen**

Referent: Prof. Dr. A. Ruiz-Torres

Korreferent: Prof. Dr. H. Schleusener

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 4. 8. 1977

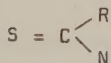


I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Einleitung	Seite 4
Literaturübersicht	Seite 6
Darstellung der Methode	Seite 8
Darstellung der Ergebnisse	
a.) mit Sulfisoxazol	Seite 13
b.) mit Sulfamoxol	Seite 22
Diskussion der Ergebnisse	Seite 26
Zusammenfassung	Seite 30
Literaturverzeichnis	Seite 31
Lebenslauf	Seite 45

E I N L E I T U N G

Im Jahre 1941 berichteten MacKenzie und MacKenzie erstmals über die kropferzeugende Wirkung eines Sulfonamids (65). Zu dieser Zeit gab es in der antibakteriellen Therapie noch keine Alternative zu den Sulfonamiden. Entsprechend intensiv war in den folgenden Jahren das Bemühen, diese Nebenwirkung der Sulfonamide zu erforschen. Nur kurze Zeit nach der Entdeckung der antithyreoidalen Wirkung der Sulfonamide wurde eine gleichartige Wirkung für Thiourea, Phenylthiourea, Thiouracil und Propylthiouracil beschrieben (3, 4, 5, 6, 62, 63, 64). Diese Substanzen zeigten eine deutlich stärkere Wirkung auf die Schilddrüse als die Sulfonamide (2, 4, 5, 6, 25, 28, 74). Sie rückten demzufolge in den Mittelpunkt der weiteren Forschung zur Klärung des antithyreoidalen Wirkungsmechanismus und fanden breiten Eingang in die Therapie der Hyperthyreose (2, 3, 4, 5, 10, 15, 26, 28, 29, 32, 33, 35, 44, 45, 48, 50, 58, 60, 61, 62, 63, 66, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 77, 78, 82, 83, 85, 86, 88, 89, 97, 100, 103). Aufgrund ihrer wirksamen antithyreoidalen Struktur werden diese Substanzen als Thioamide bezeichnet.



Thioamide

In der Folgezeit wurde einer Vielzahl von Stoffen eine Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion zugeschrieben (1, 4, 7, 8, 9, 11, 14, 17, 21, 29, 30, 31, 34, 36, 37, 39, 40, 41, 47, 52, 54, 60, 67, 73, 75, 76, 81, 87, 91, 93, 96, 99, 102, 103, 105, 108).

Sofern diese Substanzen als Pharmaka verordnet werden, können sie ggf. eine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion bewirken, zu einer iatrogenen Hypothyreose führen. Das Ausmaß der Beeinträchtigung der

Schilddrüsenaktivität ist hierbei abhängig von der thyreostatischen Effektivität der entsprechenden Substanz und der Einnahmedauer (2, 33, 53). Demzufolge stehen in Übersichtsarbeiten zur iatrogenen Hypothyreose an erster Stelle aus nicht zwingender Indikation verabfolgte Substanzen hoher Effektivität wie die Thioamide oder Substanzen, die über einen langen Zeitraum eingenommen werden, wie Paraaminosalicylsäure, orale Antidiabetika der Sulfonylharnstoffgruppe oder Phenylbutazon (2, 21, 43, 46, 49, 51, 53, 60, 84, 93). Sulfonamiden wird hier zwar eine prinzipiell mögliche (2, 33, 43, 93), jedoch in ihrem klinischen Bild dann leichte und kurzfristige Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion zugeschrieben (53, 56, 84). In anderen Arbeiten werden sie als relevante Pharmaka nicht aufgeführt (21, 49, 51). Dies ergibt sich zum einen aus der geringen thyreostatischen Effektivität der Sulfonamide, die bei Ratten nur etwa 1/2000 der des Propylthiouracils und 1/13 der des Tolbutamid beträgt (40), zum anderen aus der meist kurzfristigen Verabfolgungsdauer (16, 53).

In Kombination mit Trimethoprim werden Sulfonamide jedoch auch zur langfristigen Therapie insbesondere bei Infektionen der ableitenden Harnwege verabfolgt (16). Damit ist eine der oben angegebenen Bedingungen, die zur klinischen Manifestation einer Hypothyreose führen kann gegeben: der Verordnungszeitraum. Als zweites Kriterium wurde die thyreostatische Effektivität genannt. Die hohe thyreostatische Effektivität der Thioamide ist mitbedingt durch die Anreicherung dieser Substanzen in der Schilddrüse (59, 68, 69, 70, 71, 82, 83), die zu einer hohen Pharmakakonzentration am Wirkort führt. Für die Akkumulation des Propylthiouracils ist eine Beziehung zum Anionenaufnahmemechanismus der Schilddrüse beschrieben (68). Die Aktivität des Anionenaufnahmemechanismus ist durch TSH zu steigern (23, 38,

42, 46, 79, 94, 107, 109). Dementsprechend konnte durch TSH-Gabe die thyreostatische Wirksamkeit des Propylthiouracil verstärkt werden (92).

Wenn Sulfonamide entsprechend dem Propylthiouracil in der Schilddrüse angereichert werden, so muß sich die thyreostatische Effektivität mit zunehmender Einnahmedauer verstärken. Entsprechend muß die Anreicherung durch zusätzlich verabfolgtes TSH zu steigern sein.

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob die beiden Sulfonamide Sulfisoxazol (3,4-dimethyl-5-sulfanilamidoisoxazol) und Sulfamoxol (2-sulfanilamido-4, 5 dimethyloxazol) in der Schilddrüse angereichert werden und ob diese Anreicherung durch TSH zu beeinflussen ist.

L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

1941 beschreiben MacKenzie, MacKenzie und McCollum, daß Sulfaglycidin bei Ratten Kropfbildung verursacht (65). Diese Wirkung auf die Schilddrüse kann von den MacKenzies 1942 für vier weitere Sulfonamide bestätigt und für Thiourea aufgezeigt werden (64). 1943 stellen die gleichen Autoren dar, daß beide Substanzen zu einer Senkung des Grundumsatzes behandelte Tiere führen (63). Histologisch nachweisbare Veränderungen des Hypophysenvorderlappens, die denen bei Thyroidektomie entsprechen, erlauben eine Lokalisation der Wirkung dieser Pharmaka: Indem sie die Hormonproduktion in der Schilddrüse hemmen, induzieren sie eine vermehrte Produktion von Thyreotropin, wodurch eine Kropfbildung verursacht wird. Zu der gleichen Schlußfolgerung gelangen ebenfalls 1943 Astwood, Bissel und Sullivan (6), die feststellen, daß diese Substanzen eine Kropfbildung nur bewirken, wenn die Hypophyse funktionsfähig ist und daß an in-

takten Tieren eine Kropfbildung verhindert wird, wenn sie zusätzlich zu den Pharmaka pulverisierte Schilddrüse erhalten.

Astwood (5) kann 1943 heterocyclischen Thioureaderivaten einschließlich Thiouracil eine thyreostatische Wirkung nachweisen. Keston (48) zeigt 1944 durch Verwendung von Radiojod, daß durch Substanzen der Thioureagruppe die Bildung von Dijodtyrosin gehemmt wird. An Schilddrüsenschnitten vergleichen Franklin, Chai-koff und Lerner 1944 (26) die Wirksamkeit von Thioureaderivaten, Sulfonamiden und Paraaminobenzoesäure. Sie kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, daß diese Substanzen zu einer Verminderung der Jodination führen. Eine Beeinträchtigung der Radiojodaufnahme können sie nicht feststellen. Astwood, Bissel und Hughes vergleichen 1945 die antithyreoidalen Effektivitäten von Thiourea- und Anilinderivaten. Derivate des Thiourea erweisen sich als stärker wirksam. Die antithyreoidale Effektivität der Anilinderivate ist gebunden an eine aromatische Aminogruppe (4).

De Robertis stellt 1946 fest (20), daß durch Thiourea eine peroxidasebedingte Granulafärbung der Schilddrüsenzellen verhindert wird, nicht jedoch durch Sulfonamide. Damit ist ein erster Unterschied in der Schilddrüsenwirkung dieser beiden Stoffgruppen bekannt.

Dieser wird erhärtet, als MacKenzie 1947 die Auswirkung von über den Grundbedarf hinausgehender Jodidzufuhr auf die antithyreoidale Effektivität von Sulfaguanidin, Paraaminobenzoesäure und Thiouracil untersucht und feststellt, daß die Wirkung von Sulfaguanidin verstärkt, die von Thiouracil und PABA jedoch abgeschwächt wird (62). Diese unterschiedlichen Beeinflussungen werden 1962 von Milne und Greer bestätigt, die eine Verminderung der Propylthiouracilwirkung, jedoch keine Beeinträchtigung des Sulfonamideffektes auf die Schilddrüse finden (74).

Pitt-Rivers (86) führt 1950 den Wirkungsmechanismus antithyreoidaler Substanzen auf deren reduzierende Eigenschaft zurück. Da Sulfonamide keine reduzierende Fähigkeit besitzen, vermag die Autorin keine Aussage über deren Wirkungsmechanismus zu machen. Dementgegen sehen Pitney und Fraser 1952 den Angriffspunkt dieser Substanzen in einem Enzymsystem, das die Oxidation des Jodids bewirkt (85). Nach Isolierung der Peroxidase durch Coval und Taurog 1967 (18) kann Taurog 1970 zeigen (101), daß die antithyreoidalen Substanzen dieses Enzym hemmen und darauf aufbauend 1976 ein differenziertes Modell für den Wirkungsmechanismus antithyreoidaler Substanzen vorstellen (100).

Neben der Klärung des antithyreoidalen Wirkungsmechanismus wird die Pharmakokinetik thyreostatischer Substanzen in der Schilddrüse bedeutsam, als Marchant et al. 1971 feststellen, daß ³⁵S-Propylthiouracil in der Schilddrüse akkumuliert wird (68). Die Ergebnisse stehen in Widerspruch zu denen von Maloof und Soodak von 1957 (66). Eine Akkumulation kann in der Folgezeit von mehreren Autoren bestätigt und auf weitere Substanzen der Thioamidgruppe ausgedehnt werden (59, 69, 70, 71, 82, 83). Entsprechende Untersuchungen an Sulfonamiden liegen bisher nicht vor.

M E T H O D I K

a.) Versuchsanordnung

Das Sulfisoxazol wird 160 Ratten als einmalige Gabe in fünf unterschiedlichen Dosen per Schlundsonde verabfolgt. Die Tiere werden 6, 10, 16 und 24 Stunden nach Sulfonamidgabe in Äthernarkose getötet. Die Hälfte der Tiere erhält 20 Minuten vor Sulfonamidgabe 3 I. E. TSH als intraperitoneale Injektion. Es ergeben sich

somit Kollektive von jeweils $n = 4$ identisch behandelte Tiere. Je zwei Kollektive unterscheiden sich lediglich durch die vorangegangene TSH-Gabe.

Das Sulfamoxol wird in gleichbleibender Dosierung ebenfalls per Schlundsonde verabfolgt. Bei ansonsten gleichbleibender Versuchsanordnung wie bei den mit Sulfisoxazol behandelten Tieren ergeben sich bei insgesamt 64 mit Sulfamoxol behandelten Tieren Unterkollektive von jeweils $n = 8$ gleichbehandelten Tieren, wobei sich wiederum jeweils zwei Gruppen lediglich durch das Kriterium vorangegangener TSH-Gabe unterscheiden.

Alle Tiere haben 24 Stunden vor der Sulfonamidgabe gehungert. Nach der Pharmakagabe erhalten sie weiter Leitungswasser ad libitum, jedoch keine Nahrung.

Aufgrund der Zeitplanung kann es eingerichtet werden, daß jeweils im Wechsel ein Tier der sonst gleich behandelten Untergruppen, das zuvor TSH erhalten hatte, mit einem Tier, das kein TSH erhalten hatte, sowohl Sulfonamid erhält als auch getötet wird.

b.) Gewinnung des Serums. Präparation und Aufarbeitung der Schilddrüsen

Die mit Äther narkotisierten Tiere werden durch Entbluten getötet. Die Blutproben werden, nachdem sie abgestanden sind, 10 Minuten bei 3000 U. pro Minute zentrifugiert, das Serum abpipettiert und in Glasröhrchen bei -20°C eingefroren.

Die Schilddrüsen werden zusammen mit der Trachea entnommen und anschließend von der Trachea abpräpariert. Dann werden sie in ein kleines, verschließbares Kunststoffgefäß gegeben und mit 0.2 ml Aqua dest. bedeckt. Nachdem alle Schilddrüsen einer Tötungsgruppe gewonnen sind, werden sie vorsichtig, unter Vermeidung von Flüssigkeitsverlusten, aus dem Gefäß entnommen, kurz auf Zellstoff abgetupft und unter dem Mikroskop sorgfältig noch anhaftende kleinere Gewebeteile abpräpa-

riert und anschließend auf einer Analysenwaage gewogen. Dann werden die Schilddrüsen in das Gefäß zurückgegeben und ebenfalls bei -20°C eingefroren.

c.) Bestimmungsprozedur

Die Sulfonamidbestimmung in Serum und Schilddrüsen wird nach der von Bratton und Marshall (13, 72) beschriebenen colorimetrischen Methode durchgeführt. Schilddrüsen und Serum werden eine Stunde vor der Verarbeitung der Tiefkühltruhe entnommen und aufgetaut.

1.) Serum

Es werden jeweils 0.1 ml Serum mit 0.9 ml Aqua dest. gemischt, diesem 1 ml Probelösung weitere 5 ml Aqua dest. und 10 ml eines Säuregemisches aus Salzsäure und Trichloressigsäure hinzugefügt. Das Gemisch wird geschüttelt und durch eine doppelte Lage Filterpapier gegeben. Von dem klaren Filtrat werden 2 ml entnommen, 1 ml NaNO_2 wird hinzugefügt, es wird geschüttelt und 5 Minuten reagieren lassen. Anschließend werden 2 ml Äthanol, 1 ml Amidosulfonsäure und nach nochmaligem Schütteln 1 ml Kupplerlösung hinzugegeben. Nach einer Stunde wird am Eppendorf Photometer bei 546 nm die Extinktion gegen eine Leerprobe, die kein Sulfonamid bei sonst entsprechender Zusammensetzung enthält, gemessen. Bei jeder untersuchten Charge werden Aliquods zu 0.1 und 0.01 mg Sulfonamid mitbestimmt. Nach Umrechnung der Aliquodwerte auf 1 mg Sulfonamid werden mit den daraus errechneten Mittelwerten die Extinktionen der Einzelproben in mg Sulfonamid umgerechnet. Kontrollmessungen an Schilddrüsen und Serum, die kein Sulfonamid enthielten, ergaben keine meßbaren Extinktionswerte. Die in den Versuchen ermittelten Extinktionen entsprechen demzufolge direkt dem Sulfonamidgehalt.

2.) Schilddrüsen

Die aufgetauten Schilddrüsen werden in einem

kleinen Glashomogenisator homogenisiert. Dann werden die 0.2 ml Flüssigkeit, worin die Schilddrüsen eingefroren waren, zugefügt, der Homogenisator auf 1 ml mit Aqua dest. aufgefüllt, der Inhalt durch den Stempel vermischt und das Gemisch in ein Zentrifugenröhrchen gegeben. Um alle Rückstände aus dem Homogenisator zu gewinnen, wird er zweimal mit je 1 ml Säuregemisch aufgefüllt, durchgespült und der Inhalt zu dem Homogenisat gegeben. Das Homogenisat-Säure-Gemisch wird 15 Minuten bei 4000 U/Min. zentrifugiert. Von dem klaren Überstand werden 1 ml entnommen zur weiteren Verarbeitung, die analog der Sulfonamidbestimmung im Serum erfolgt.

Hinzugefügt werden:

0.5 ml NaNO_2

1.0 ml Äthanol p. a.

0.5 ml Amidosulfonsäure

0.5 ml α -Naphthylendiaminhydrochlorid

Ein Vergleich der Reaktionsteilnehmer bei den Sulfonamidbestimmungen in Serum und Schilddrüse ergibt, daß die beiden Verfahren lediglich in ihrer Gesamtmenge differieren, die Konzentrationen gleich sind. Demzufolge sind die gemessenen Extinktionen direkt vergleichbar.

3.) Begründung der Bestimmungsmethode

Aus den verschiedenen Möglichkeiten der Sulfonamidbestimmung (24, 55, 90, 95) ist das alte colorimetrische Verfahren nach Bratton und Marshall ausgewählt worden. Dieses Verfahren ist im Vergleich zu anderen möglichen Verfahren einfach, ohne großen Materialaufwand und preiswert durchzuführen, ohne daß es für diese Untersuchung wesentliche Nachteile aufweist. Anzumerken ist, daß eine in der Literatur vorliegende vergleichende Untersuchung zwischen dem colorimetrischen und dem mit Radioisotopen durchgeführten Sulfonamidnachweis die colorimetrisch gefundenen Sulfonamidmengen

in verschiedenen Organen um unterschiedliche Beträge unter denen durch das Isotopenverfahren ermittelten Sulfonamidmengen lagen. Dieses Phänomen konnte nicht erklärt werden. Da in der vorliegenden Arbeit das Schwergewicht auf dem Vergleich des Sulfonamidgehalts in der Schilddrüse unter Normalbedingungen und nach vorheriger Stimulierung durch TSH liegt, also jeweils das gleiche Organ betrifft, ist dieser mögliche Einwand hier nicht zutreffend.

d.) Angewandte Substanzen und Dosierungen

Das Sulfisoxazol liegt als 2 mg Substanz gelöst in 5 ml Lösungsmittel als Gantrisin^R der Firma Hoffmann LaRoche vor.

Es wird in den Dosierungen

100 mg pro 100 gr Körpergewicht

150 mg pro 100 gr Körpergewicht

200 mg pro 100 gr Körpergewicht

333 mg pro 100 gr Körpergewicht

400 mg pro 100 gr Körpergewicht

verabfolgt.

Das Sulfamoxol wird in gelöster Form als Sulfuno^R der Firma Nordmarck verwendet. Hiervon erhalten alle Tiere eine Dosis von

100 mg pro 100 gr Körpergewicht

Als TSH wird Thyreostimulin^R der Firma Organon verwendet. Die Einzeldosen betrugen je 3 I. E.

Als Reagenzien zur Sulfonamidbestimmung wurden angewandt:
Säuregemisch aus

120 ml 10%iger Trichloressigsäure (Merck)

100 ml 1 n HCl (Merck)

NaNO₂ als 0.1%ige Lösung (Merck)

Amidosulfonsäure als 0.5%ige Lösung (Merck)

α-Naphthylendiaminhydrochlorid als 0.1%ige Lösung (Merck)

e.) Tiermaterial

Die Untersuchungen wurden an zwei Kollektiven männlicher Sprague Dawley Ratten durchgeführt, die von einer Versuchstierhandlung bezogen wurden.

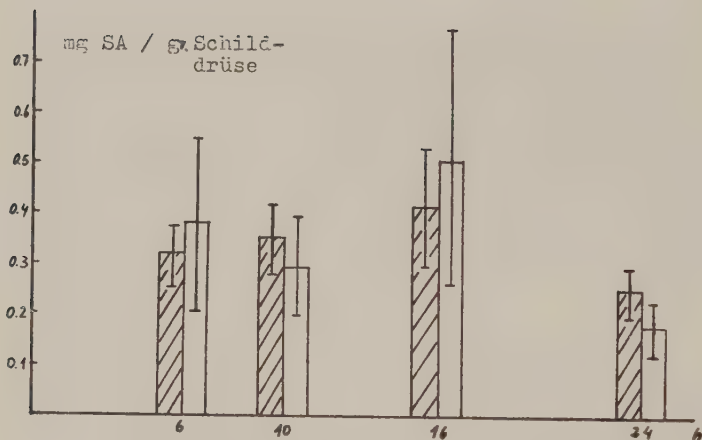
Im ersten Kollektiv ($n = 160$, mittleres Gewicht 152 gr, Standardabweichung 12,9 gr) wird Sulfisoxazol, im zweiten ($n = 64$, mittleres Gewicht 161 gr, Standardabweichung 13,7 gr) Sulfamoxol untersucht.

E R G E B N I S S E

Zur Beantwortung der Frage, ob durch TSH-Gabe der Sulfonamidgehalt der Schilddrüsen verändert wird, müssen die gefundenen Ergebnisse geordnet und muß mit geeigneten statistischen Verfahren untersucht werden, ob die gefundenen Differenzen zufällig oder überzufällig sind.

A.) Untersuchungen mit Sulfisoxazol

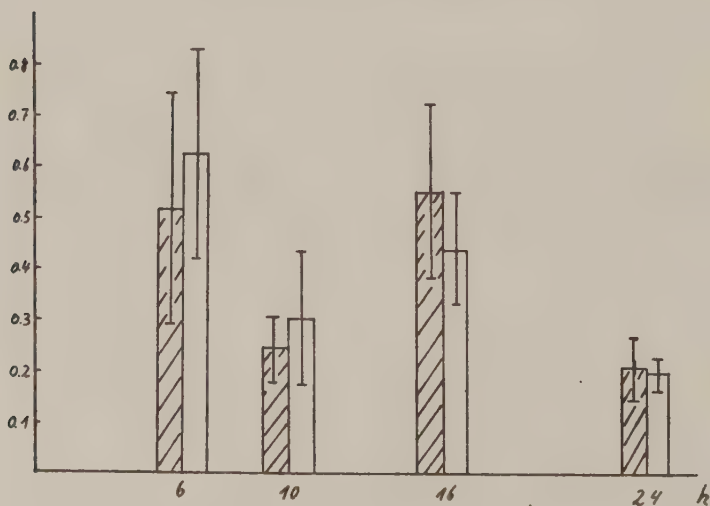
Als Gruppen zusammengefaßt werden die Werte der vier jeweils gleich behandelten Tiere. Von diesen Gruppen werden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. In graphischen Darstellungen werden die Daten der fünf verschiedenen Dosisgruppen in Abhängigkeit von der Tötungszeit dargestellt.



Sulfonamidgehalt der Schilddrüsen in Abhängigkeit von der Tötungszeit

Substanz: Sulfisoxazol

Dosis : 100 mg / 100 gr Körpergewicht



Substanz: Sulfisoxazol

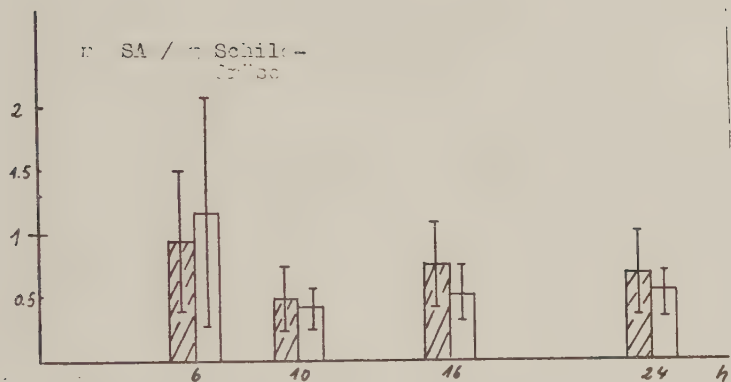
Dosis : 150 mg / 100 gr Körpergewicht



mit TSH behandelte
Tiere

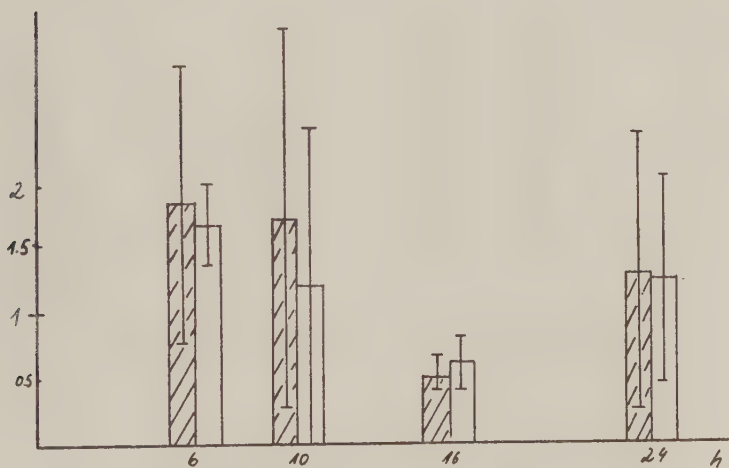


ohne TSH behandelte
Tiere



Substanz: Sulfisoxazol

Dosis : 200 mg / 100 gr Körpergewicht



Substanz: Sulfisoxazol

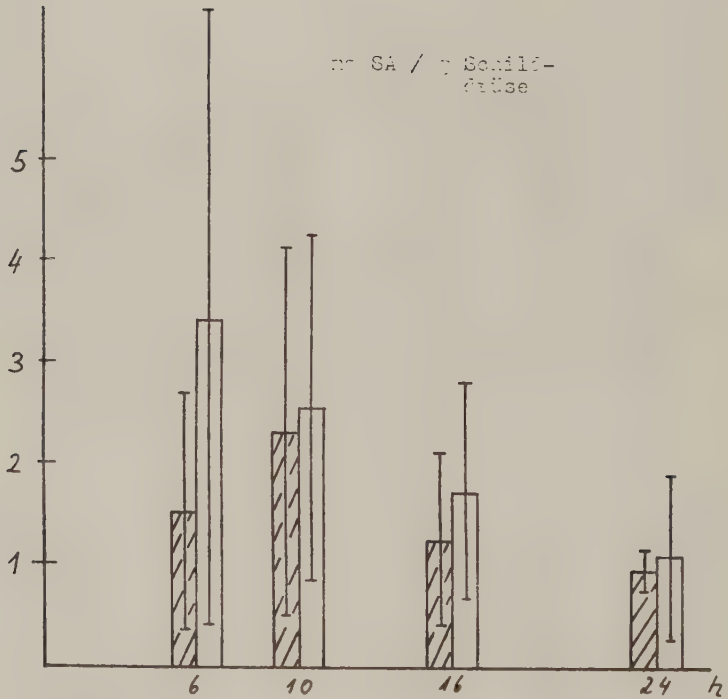
Dosis : 333 mg / 100 gr Körpergewicht



mit TSH behandelte
Tiere



ohne TSH behandelte
Tiere



Sulfonamidgehalt der Schilddrüsen in Abhängigkeit von der Tötungszeit

Substanz: Sulfisoxazol

Dosis : 400 mg / 100 gr Körpergewicht



mit TSH behandelte Tiere



ohne TSH behandelte Tiere

Die Streuung der Werte stellt die Frage nach Bestimmungsfehlern. Da die Sulfonamidmengen in Serum und Schilddrüsen unabhängig voneinander bestimmt wurden, kann durch eine Korrelation der beiden Werte festgestellt werden,

1. ob der Sulfonamidgehalt der Schilddrüsen mit den jeweiligen Serumspiegeln korrespondiert und, falls das zutrifft,
2. damit eine Beurteilung der Bestimmungsgenauigkeit gegeben werden.

Die Korrelationsberechnung wird nach einem verteilungsunabhängigen Test durchgeführt. Der Korrelationskoeffizient beträgt für die gesamte Testgruppe $r = 0,89039$. Damit ist eine hohe Korrelation gegeben.

Für die Gesamtheit der Werte wird in einem "Scattergram" die Beziehung zwischen der Sulfonamidkonzentration in Schilddrüse und Serum graphisch dargestellt. Hierbei werden die beiden miteinander zu vergleichenden Größen (Meßdaten) einander zugeordnet. Von einem Tier wird der Sulfonamidgehalt im Serum auf der Ordinate, der Sulfonamidgehalt der Schilddrüse auf der Abszisse aufgetragen. Der Schnittpunkt der auf die entsprechenden Werte gefällten Lote wird als Stern ausgedruckt. Ergeben sich mehrere gleiche Schnittpunkte, wird an Stelle des Sterns die Anzahl gleicher Schnittpunkte als Ziffer ausgedruckt.

Aufgrund dieser deutlichen Korrelation ist festzustellen, daß die Streuungen innerhalb der einzelnen Meßgruppen weder auf Meßfehler noch auf Unzulänglichkeiten der Methode zurückzuführen sind. Die Abweichungen müssen als biologische Streuung aufgefaßt werden, wobei das Ausmaß auf die nephrotoxische Wirkung der angewandten hohen Sulfonamiddosen zurückzuführen ist (110). Die Niere ist als ausscheidendes Organ für Sulfonamid maßgeblich für dessen aktuellen Serumspiegel. Daher führt eine verminderte Ausscheidungskapazität oder eine geringere toxische Toleranz dazu, daß auf die Nieren dieser Tiere für einen längeren Zeitraum eine höhere Sulfonamidbelastung einwirkt als bei Tieren mit besserer Ausscheidungskapazität. Durch diesen *circulus vitiosus* sind die Streuungen in den Serumsulfonamidspiegeln und damit korrespondierend in dem Sulfonamidgehalt der Schilddrüsen zu erklären.

Aufgrund folgender Überlegungen kann anhand des "Scattergrams" zumindest eine Vermutung zur Beantwortung der Frage, ob TSH die Sulfonamidkonzentration in der Schilddrüse beeinflusst, gewagt werden.

In dem Scattergram sind sowohl die Werte der Tiere, die TSH erhalten haben, als auch die der Tiere, die kein TSH erhalten haben, ausgedruckt. Bei einem deutlichen Einfluß von TSH auf den Schilddrüsengehalt von Sulfonamid müßten zwei Wertegruppen gegeneinander abgrenzbar sein, wobei die Werte der einen Gruppe deutlich höher als die der anderen, bezogen auf den jeweiligen Serumspiegel, liegen müßten. Eine solche Unterteilung ist nicht auszumachen, ein TSH-Einfluß zumindest nicht deutlich "sichtbar".

Die aufgestellte Vermutung ist zu erhärten. Dazu müssen die jeweiligen Gruppen durch ein geeignetes statistisches Verfahren miteinander verglichen werden.

Ein Vergleich zwischen Gruppen gleichbehandelter Tiere, die sich nur durch das Kriterium zusätzlicher TSH-Gabe unterscheiden, erweist sich bei der zugrundegelegten Fallzahl von $n = 4$ je Gruppe aufgrund der breiten Überschneidung der Streubereiche und der im Vergleich dazu dicht beieinander liegenden Mittelwerte als ineffektiv, da signifikante Unterschiede offensichtlich von vornherein ausgeschlossen werden können.

Um die Trennschärfe durch Erhöhung der zugrundegelegten Fallzahl zu verbessern, werden Tiere, die unterschiedliche Dosen Sulfonamid erhalten haben und im gleichen Zeitabstand nach der Pharmakogabe getötet wurden, in Gruppen zusammengefaßt, sodaß die zugrundegelegte Fallzahl für jede dieser Gruppen $n = 20$ beträgt. Damit ist aber ein statistisches Verfahren, das, wie z. B. der "T" - Test, Normalverteilung der Variablen voraussetzt, nicht mehr anwendbar. Als Alternative bietet sich der verteilungsunabhängige Kruskal-Wallis Test ("H" - Test) an. Der Test untersucht Medianabweichungen.

Für die einzelnen Tötungszeiten ergeben sich folgende Werte für χ^2 , für die aus Tabellen (22) der entsprechende "P- Wert" entnommen werden kann.

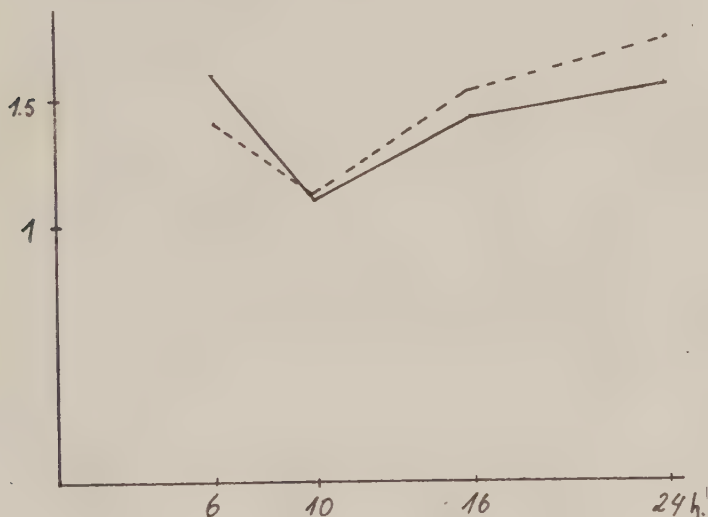
Tötungszeit	χ^2 Wert	p - Wert
6 Stunden	0.3318	0.2
10 Stunden	0.5755	0.5
16 Stunden	0.2669	0.2
24 Stunden	0.4675	0.5

Ein statistisch faßbarer Unterschied zwischen den Gruppen liegt also nicht vor. Aufgrund dieser Testausage kann eine TSH-Beeinflussung der Sulfisoxazolkonzentration in der Schilddrüse nicht angenommen werden.

Aufgrund der aufgezeigten hohen Korrelation zwischen dem Sulfisoxazolgehalt von Serum und Schilddrüsen können bei statistischen Untersuchungen der Serumkonzen-

trationen in Abhängigkeit von TSH keine den Werten der Schilddrüsenkonzentrationen widersprechende Ergebnisse erwartet werden. Entsprechende Untersuchungen erübrigen sich also.

Interessant sind jedoch die Verteilungskoeffizienten der Sulfisoxazolkonzentrationen von Serum und Schilddrüsen. Wenngleich dem Gesamtverlauf aufgrund der vorbeschriebenen statistischen Untersuchungen keine Bedeutung zukommen kann, so ist doch der gefundene Maximalwert von 1,69 nicht in Einklang zu bringen mit der Vermutung, daß Sulfisoxazol ähnlich wie Thiouracil in der Schilddrüse angereichert wird.



Darstellung der Verteilungskoeffizienten

mg Sulfisoxazol / gr. Schilddrüse

mg Sulfisoxazol / ml Serum

- - - mit TSH behandelte Tiere

— ohne TSH behandelte Tiere

B.) Untersuchungen mit Sulfamoxol

Aufgrund der durch die großen Streuungen bedingten Beeinträchtigten Interpretierbarkeit der mit Sulfisoxazol gefundenen Werte werden die Sulfamoxolver-
suche dahingehend modifiziert, daß

1. die Sulfonamiddosis auf 100 mg pro 100 gr Körpergewicht beschränkt und
2. die zugrundegelegte Fallzahl auf $n = 8$ je Untergruppe erhöht wird.

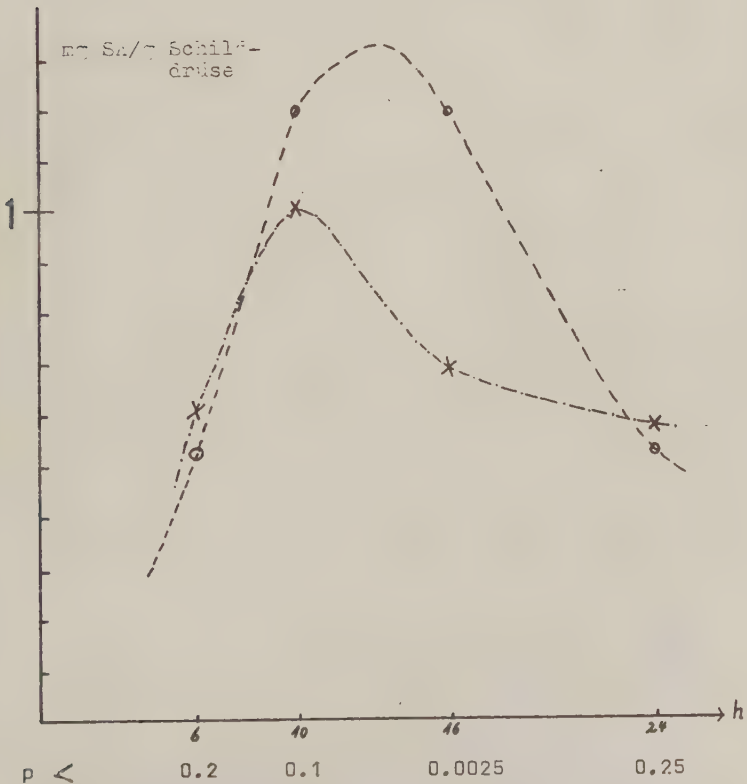
a.) Serum

Bemerkenswert ist, daß die Sulfamoxolkonzentrationen zu allen vier Meßzeiten annähernd gleich sind. Damit kann für den Meßzeitraum ein Gleichgewicht zugrundegelegt werden zwischen renaler Ausscheidungskapazität auf der einen Seite und Resorption und Verteilungsvorgängen zwischen Gewebe und Serum auf der anderen Seite. Wenngleich signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von TSH zu keinem Zeitpunkt bestehen, ist doch zu beachten, daß nach nahezu identischen Ausgangswerten bei 6 Stunden nach 10 und 16 Stunden höhere Serumkonzentrationen für TSH-behandelte Tiere gefunden werden, die sich nach 24 Stunden wieder den Werten der Tiere angeglichen haben, die kein TSH erhielten.



b.) Schilddrüse

Entsprechend den Serumwerten sind auch hier die Konzentrationen nach 6- und nach 24 Stunden nahezu identisch. Nach 10 und insbesondere nach 16 Stunden zeigt sich ein deutlicher Unterschied, hier jedoch reziprok zu den Serumwerten höhere Konzentrationen für nicht TSH-behandelte Tiere.

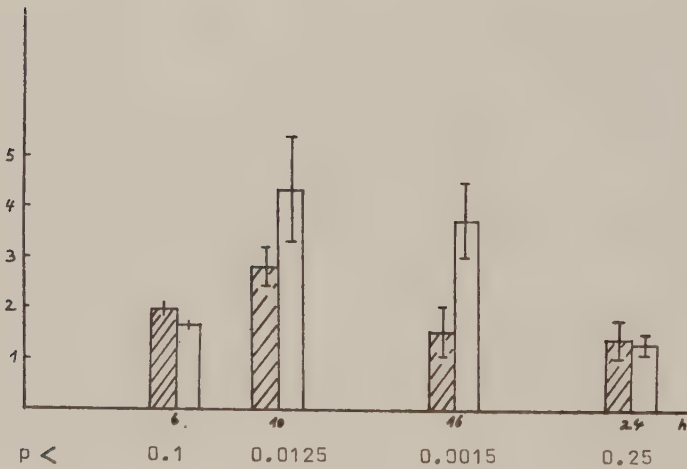


p < 0.2 0.1 0.0025 0.25
Darstellung des zeitlichen Verlaufes des Sulfamoxolgehaltes der Schilddrüsen

--- mit TSH , -.-.- ohne TSH-behandelte Tiere

c.) Verteilungskoeffizienten

Die Verteilungskoeffizienten verdeutlichen die unterschiedlichen Konzentrationsverläufe für Sulfamoxol in Serum und Schilddrüsen. Die Werte bei 6 und 24 Stunden sind nahezu identisch. Für die nicht TSH-behandelten Tiere finden sich nach 10 und 16 Stunden jedoch signifikant größere Verteilungskoeffizienten.



Darstellung der Verteilungskoeffizienten

mg Sulfamoxol / gr. Schilddrüse

mg Sulfamoxol / ml Serum

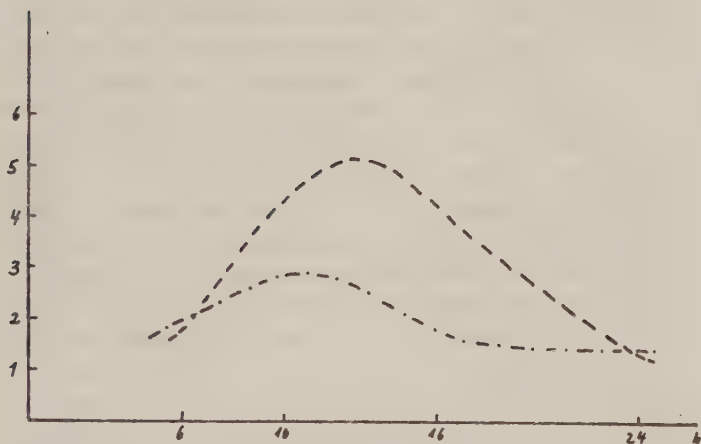


mit TSH behandelte Tiere



ohne TSH behandelte Tiere

Als Ausdruck eines beschleunigten Sulfonamidumsatzes in der Schilddrüse wird das Maximum der Verteilungskoeffizienten bei den TSH-behandelten Tieren um die 10. Stunde nach Pharmakagabe gefunden. Bei den nicht mit TSH-behandelten Tieren liegt das Maximum um die 14. Stunde.



Darstellung der Verteilungskoeffizienten für Sulfamoxol im zeitlichen Verlauf

--- mit TSH-behandelte Tiere
 -.-.- ohne TSH-behandelte Tiere

In Widerspruch zu einer Akkumulation steht die Feststellung, daß die Verteilungskoeffizienten nach Überschreiten eines Maximums deutlich abnehmen. Bei der gegebenen annähernden Konstanz der Serumkonzentrationen müßte bei einer Akkumulation ein kontinuierlicher Anstieg der Schilddrüsenkonzentrationen resultieren. Das ist eindeutig nicht der Fall.

DISKUSION

Die Funktion der Schilddrüse, eine bedarfsgerechte Schilddrüsenhormonmenge zu produzieren und dem Organismus zur Verfügung zu stellen, ist bekanntermaßen eine geregelte Funktion. Wenngleich die Integrität des Gesamtsystems Schilddrüse über ein vermaschtes Netz unterschiedlicher Regelmechanismen gewährleistet wird, ist die dominierende Bedeutung des Hypophysenvorderlappenhormons TSH unbestritten (23, 42, 46, 79, 94, 104, 107). Hierbei beeinflußt TSH die Schilddrüse im Sinne einer vermehrten Hormonproduktion und Hormonabgabe (23, 42, 79, 94). Entgegengesetzte Wirkung haben die antithyreoidalen Substanzen, die jedoch aufgrund ihrer Hemmung der Hormonproduktion in der Schilddrüse (25, 26, 27, 28, 33, 58, 60, 61, 77, 78, 85, 88, 89, 97, 98, 100) eine vermehrte endogene TSH-Freisetzung provozieren (2, 63, 92) und dadurch eine Kropfbildung verursachen. Werden intakten Organismen über einen längeren Zeitraum thyreostatisch wirksame Substanzen verabfolgt, so resultiert notwendigerweise eine doppelseitige Beeinflussung der Schilddrüse: auf der einen Seite die antithyreoidale Substanz, auf der anderen TSH.

Damit stellt sich die Frage, inwieweit TSH die Kinetik der einzelnen thyreostatischen Substanzen in der Schilddrüse beeinflußt. Bekannt ist, daß Substanzen der Thioamidgruppe in der Schilddrüse angereichert werden (59, 68, 69, 70, 71, 82, 83). Dabei wurde zumindest für Propylthiouracil eine Beziehung zum Anionenaufnahmemechanismus festgestellt (68). Für die antithyreoidale Wirksamkeit dieser Substanz besteht demzufolge ein positiver feed-back Mechanismus: Eine geringe Herabsetzung der Schilddrüsenhormonproduktion führt zu einer vermehrten TSH Freisetzung, damit zu einer erhöhten Propylthiouracilaufnahme in die Schilddrüse und einer gesteigerten antithyreoidalen Wirkung,

wodurch eine weiter reduzierte Schilddrüsenhormonsynthese wiederum eine vermehrte TSH-Freisetzung provoziert. Dieser Mechanismus dürfte die hohe thyreostatische Effektivität des Propylthiouracils mitbewirken.

Für die beiden untersuchten Sulfonamide kann in der vorliegenden Arbeit eine ähnliche Anreicherung in der Schilddrüse nicht nachgewiesen werden. Bei den mit Sulfisoxazol behandelten Tieren ergaben sich zu keinem Zeitpunkt statistisch faßbare Differenzen des Sulfonamidgehaltes von Schilddrüsen und Serum zwischen den Tieren, die zusätzlich TSH erhalten hatten und denen, die kein TSH erhalten hatten.

Bei den mit Sulfamoxol behandelten Tieren zeigten sich in den Serumkonzentrationen ebenfalls zu keinem Zeitpunkt statistisch erfaßbare Unterschiede. In den Schilddrüsen dagegen war die Sulfamoxolkonzentration 16 Stunden nach der Sulfonamidgabe signifikant höher bei den Tieren, die nicht zusätzlich TSH erhalten hatten. Im zeitlichen Verlauf zeigten die mit TSH behandelten Tiere zu einem früheren Zeitpunkt ein Konzentrationsmaximum in der Schilddrüse als die Tiere, die kein TSH erhalten hatten. Dies kann als eine Beschleunigung des Sulfamoxolumsatzes in der Schilddrüse angesehen werden, die verursacht wird durch die TSH-induzierte Aktivitätssteigerung der Schilddrüse. Die Verteilungskoeffizienten sind 10 und 16 Stunden nach der Sulfamoxolgabe signifikant höher bei den Tieren, die nicht mit TSH behandelt wurden.

Insgesamt widersprechen diese Ergebnisse der Annahme, das Sulfisoxazol oder Sulfamoxol in der Schilddrüse angereichert wird und diese Anrei-

cherung durch TSH zu erhöhen ist.

Unterschiede in der Einwirkung von Thioamiden und Sulfonamiden auf verschiedene Bereiche des Schilddrüsenstoffwechsels sind bereits früher beschrieben.

Astwood und Bissel untersuchten 1944 die Wirkung von Thyroxin auf den Jodgehalt von Rattenschilddrüsen bei Tieren, die zuvor über mehrere Tage ein Sulfonamid oder Thiouracil erhalten hatten. Während der Jodgehalt der Schilddrüsen sulfonamidbehandelter Tiere nach Thyroxingabe prompt anstieg, zeigten die mit Thiouracil behandelten Tiere nur eine sehr geringe Reaktion (31).

1946 berichtete DeRobertis (20), daß durch Thiourea eine peroxidasebedingte Granulafärbung der Schilddrüsenzellen verhindert wird, nicht jedoch durch Sulfonamid. Diese Peroxidashemmung wird der stark reduzierenden Eigenschaft des Thiourea zugeschrieben. Entsprechende Einwirkungen auf die Peroxidase wurden in der Folgezeit auch für weitere antithyreoidale Substanzen beschrieben und darin ein wesentlicher antithyreoidaler Wirkungsmechanismus vermutet (57, 60, 61, 77, 78, 85, 88, 89, 97. 98, 100, 101).

MacKenzie beschrieb 1947 die Auswirkung von über den Grundbedarf hinausgehender Jodidzufuhr auf die antithyreoidale Wirkung von Sulfaguanidin, Paraaminobenzoesäure (PABA) und Thiouracil.

Zusätzliches Jodid verstärkte den antithyreoidalen Effekt von Sulfaguanidin, wohingegen es die Auswirkungen von Thiouracil und Paraaminobenzoesäure abschwächte (62). Diese Beobachtung wurde 1967 von

Milne und Greer bestätigt, die eine starke Zunahme der thyreostatischen Effektivität eines Sulfonamids bei gleichzeitiger KJ-Gabe sahen, jedoch keine Effektivitätsveränderung bei Propylthiouracil (74).

Diese unterschiedlichen Effekte zusammenzufassen und zu erklären, scheitert nicht zuletzt daran, daß der genaue Wirkungsmechanismus der antithyreoidalen Substanzen bisher nicht geklärt werden konnte (101). Insgesamt unterstützen sie jedoch die Vermutung, daß Sulfonamide und Thioamide in den komplexen Ablauf der Schilddrüsenhormonproduktion auf einzelne Prozesse unterschiedlich einwirken können.

Zusammenfassung

Die Fähigkeit der Schilddrüse, unter normalen Bedingungen Sulfonamide aufzunehmen, sowie die Wirkung von TSH auf diesen Aufnahmevorgang wurden untersucht. Grund für diese Untersuchung ist die klinische Feststellung von Hypothyreosen bei Dauerbehandlung mit Sulfonamiden oder deren Abkömmlingen.

Dazu wurde per Schlundsonde 160 Ratten Sulfisoxazol in den Dosierungen 100, 150, 200, 333 und 400 mg pro 100 gr Körpergewicht und 64 Ratten Sulfamoxol in der Dosierung von 100 mg pro 100 gr Körpergewicht verabfolgt. Jeweils die Hälfte der Tiere erhielt 20 Minuten vor der Sulfonamidgabe 3 I. E. TSH intra peritoneal. Nach 6, 10, 16 und 24 Stunden wurden die Tiere in Äthernarkose getötet. Der Sulfonamidgehalt der homogenisierten Schilddrüsen und des Serums der Tiere wurde nach der von Bratton und Marshall beschriebenen Farbstoffmethode bestimmt.

Die Verteilungskoeffizienten zwischen Schilddrüsen und Serum ergaben bei den mit Sulfisoxazol behandelten Tieren zu den Meßzeiten Werte zwischen 1,11 und 1,69. Für Sulfamoxol wurden etwas größere Verteilungskoeffizienten gefunden. Da diese jedoch nach einem Maximum bei 10 Stunden trotz annähernd konstanter Serumkonzentrationen nach 16 und 24 Stunden wieder abnahmen, kann auch für Sulfamoxol eine Akkumulation in der Schilddrüse nicht angenommen werden. Dementsprechend konnte auch keine Erhöhung der Sulfonamidkonzentrationen in den Schilddrüsen durch Vorbehandlung mit TSH gefunden werden. Es ergaben sich im Gegenteil signifikant höhere Verteilungskoeffizienten zwischen Schilddrüsen und Serum der Tiere, die kein TSH erhalten hatten, zu den Meßzeiten 10 und 16 Stunden nach Sulfamoxolgabe.

Die gefundenen Ergebnisse werden diskutiert.

Literaturverzeichnis

- 1 Alexander, N. W.
Antithyroid action of 3-amino-1,2,4-triazole
J. Biol. Chem. 234: 148 - 150 1959
- 2 Astwood, E. B.
Thyroid and antithyroid drugs
In: Goodman und Gilman (Hrsg)
The pharmacological basis of therapeutics
4. Auflage, N. York, Seite 1466 1970
- 3 Astwood, E. B. und A. Bissel
Effect of thiouracil on the iodine content
of the thyroid gland
Endocrinology 34: 282 - 296 1944
- 4 Astwood, E. B., A. Bissel und A. M. Huges
Further studies on the chemical nature
of compounds which inhibit the function
of the thyroid gland
Endocrinology 37: 456 - 481 1945
- 5 Astwood, E. B.
The chemical nature of compounds which
inhibit the function of the thyroid
gland
J. Pharm. Experim. Therap. 78: 79 - 89 1943
- 6 Astwood, E. B., J. Sullivan, A. Bissel
und R. Tyslowitz
Action of certain sulfonamides and of thio-
urea upon the function of the thyroid gland
of the rat
Endocrinology 32: 210 - 225 1943
- 7 Austen, F. K. und M. E. Rubin
Salicylates and thyroid function
J. Clin. Invest. 37: 1138 - 1143 1958

- 8 Bände, A.
 Zur Pharmakologie und Toxikologie der blut-
 zuckersenkenden Sulfonamide
 In: Handbuch d. experim. Pharmakologie
 Band 24: 322 - 324
 Berlin, Heidelberg, N. York 1971

- 9 Bartels, E. C.
 Use of thiobarbital in the treatment of
 hyperthyroidism
 J. Am. Med. Ass. 129: 932 - 935 1945

- 10 Baumann, E. J., N. Metzger und D. Marine
 Mode of action of thiourea on the thyroid
 gland of rabbits
 Endocrinology 34: 44 - 49 1944

- 11 Bierwagen, M. E. und D. L. Smith
 A mechanism of action for antithyroid
 activity of reserpine
 Proc. Soc. Ex. Biol. Med. 100: 108-110 1959

- 12 Bitensky, L.
 Studies on the thyroid stimulating hormone
 and the long acting thyroid stimulating
 hormone
 Clin. Endocr. (Oxf) 3: 363 - 374 1974

- 13 Bratton, A. C. und E. K. Marshall
 A new coupling component for sulfonamide
 determination
 J. Biol. Chem. 128: 537 - 550 1939

- 14 Brown, J. und D. H. Solomon
 Effects of tolbutamide and carbutamide
 on the thyroid function
 Metabol. 5: 813 - 819 1969

- 15 Brown, J. und D. H. Solomon
 Mechanism of antithyroid effects of a
 sulfonylurea in the rat
 Endocrinology 63: 473 - 489 1958

- 16 Bruns, W.
 Antibiotika und Chemotherapeutika
 In: Forth, Henschler und Rummel (Hrsg)
 Pharmakologie und Toxikologie, S. 499
 Bibliogr. Inst. Mannheim 1975

- 17 Burdick, R. E.
 Hypothyroidism after sulfonylurea
 Lancet I : 97 1968

- 18 Cöval, M. L. und A. Taurog
 Purification and iodinating activity
 of hog thyroid peroxidase
 J. Biol. Chem. 242: 5510 - 5523 1967

- 19 De Robertis, E. und J. M. Goncalves
 The oxidation-reduktion potential of the
 thyroid follicle in normal and experimental
 conditions
 Endocrinology 36: 245 - 250 1945

- 20 De Robertis, E. und R. Grasso
 Peroxidase activity of the thyroid gland
 under normal and experimental conditions
 Endocrinology 38: 137 - 145 1946

- 21 Dollery, C. T. und A. Beckenridge
 Hypothyroidism
 In: Drug induced diseases Band 4: 490
 Hrsg.: Meyer, L, und H. M. Peck
 Amsterdam 1972

- 22 Documenta Geigy
 Wissenschaftliche Tabellen
 7. Auflage, Basel 1969

- 23 Dumont, J. E.
 The action of thyrotropin on thyroid
 metabolism
 Vitam. Horm. 29: 287 - 412 1971

- 24 Ebel, S. und S. Kalb
Coulorimetrische Bestimmung von Sulfonamiden
und Lokalanästhetika im Submikrobereich
Arch. Pharm. (Weinh.) 307: 2 - 6 1974
- 25 Franklin, A. L. und J. L. Chaikoff
The effect of the sulfonamides on the conversion in vitro of inorganic iodide to thyroxine and diiodotyrosine by thyroid tissue with radioactive iodine as indicator
J. Biol. Chem. 152: 295 - 301 1944
- 26 Franklin, A. L., J. L. Chaikoff und S. R. Lerner
The influence of goitrogenic substances on the conversion of inorganic iodide to thyroxine and diiodotyrosine by thyroid tissue with radioactive iodine as indicator
J. Biol. Chem. 153: 151 - 162 1944
- 27 Franklin, A. L. und J. L. Chaikoff
The influence of sulfanilamide on the conversion in vitro of inorganic iodine to thyroxine and diiodotyrosine by thyroid slices
J. Biol. Chem. 148: 719 - 720 1943
- 28 Franklin, A. L., S. R. Lerner und J. L. Chaikoff
The effect of thiouracil on the formation of thyroxine and diiodotyrosine by the thyroid gland of the rat with radioactive iodine as indicator
Endocrinology 34: 265 - 268 1944
- 29 Fregly, M. J.
Effects of thiazides on the thyroid gland of rats
Tox. Appl. Pharm. 8: 558 - 566 1966
- 30 Frey, H.
Hypofunction of the thyroid gland due to prolonged and excessive intake of potassium iodide
Acta Endocr. (Kbhvn) 47: 105 - 120 1964

- 31 Freyberg-Lucas, V.
Die Wirkung von Serpasil auf die Schilddrüse
Acta Endocr. 23 : 419 - 425 1956

- 32 Gillich, K. H. und H. L. Grüskemper
Klinische Untersuchungen zur Wirkungsgeschwindigkeit verschiedener Thyreostatika
Dtsch. Med. Wschr. 94: 314 - 318 1969

- 33 Greer, I. G.
Mechanism of action of antithyroid compounds
In: The thyroid S. 41 - 50
Hrsg. Werner, S. C. und Ingbar, S. H.
3. Aufl. N. York 19

- 34 Greer, M. A. und J. M. Deeney
Antithyroid activity elicited by the ingestion of pure progoitrin, a naturally occurring thioglycoside of the turnip family
J. Clin. Invest. 38: 1465 - 1474 1959

- 35 Grebe, S. F. und K. Schultis
Die Therapie der Schilddrüsenerkrankungen
Med. Welt 22: 908 - 911 1971

- 36 Hagemann, R. F. und T. C. Evans
Reversible inhibition of thyroidal uptake of ^{131}I by dimethylsulfoxide
Proc. Soc. Ex. Biol. Med. 128: 1008 - 1010 1968

- 37 Halmi, N. S. und D. K. Granner
Effect of thiocyanate, a stabile iodide and perchlorate on the kinetic of radioiodinetransport between tharoid gland and blood of rats
Endocrinology 79: 424 - 431 1966

- 38 Halmi, N. S. und D. K. Granner
Biphasic effect of TSH on thyroidal iodide collection in rats
Endocrinology 67: 70 - 81 1960

- 39 Halmi, N. S., Westra, J. und R. E. Polly
Some effects of actinomycine D on iodine
metabolism in the rat thyroid
Endocrinology 79: 424 - 431 1966

- 40 Hanno, G. und H. K. Awwad
A study on the antithyroidal effect of
tolbutamide
J. Endocr. 25: 343 - 350 1962

- 41 Harrison, M. T., Harden, M. G. und W. D.
Alexander
Effect of calcium on iodine metabolism
in man
Metabol. 16: 84 - 86 1967

- 42 Heinze, H. G.
TSH Stimulation der Schilddrüse. Anstieg des
Hormonspiegels und der Radiojodaufnahme
Nucl. Med 12: 1 - 13 1973

- 43 Höfer, R.
Die iatrogene Struma
13. Symp. dtsh. Gesellsch. Endokrinologie
Seite 202 - 211
Berlin, Heidelberg, N. York 1968

- 44 Horster, F. A. und E. Kleine
Ergebnisse der Behandlungen von Hyperthyreosen
mit antithyreoidalen Substanzen
Dtsch. Med. Wschr. 90: 377 - 382 1965

- 45 Jino, S., Yamada, T. und M. A. Greer
Effect of graded doses of propylthiouracil
on biosynthesis of thyroid hormone
Endocrinology 68 : 582 - 588 1961

- 46 Ingbar, S. H. und K. A. Woeber
The Thyroid Gland
In: Textbook of Endocrinology S. 135
Hrsg. Williams, R. H.
Philadelphia, London, Toronto

- 47 Jolin, E., G. Morreale und Escobar del Rey
6-propyl-2-thiouracil versus $KClO_4$
induced goitre
Endocrinology 83: 620 - 625 1968

- 48 Keston, A. S., E. D. Goldsmith, A. Gordon
The effect of thiourea upon the metabolism
of iodine by rat thyroid
J. Biol. Chem. 152: 241 - 244 1944

- 49 Klein, E.
Iatrogene Strumen
9. Symp. deutsch. Gesellsch. Endokrinologie
Seite 153 - 157
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1963

- 50 Klein, E.
Die Therapie der Hyperthyreosen
Dtsch. Med. Wschr. 90: 924 - 927 1967

- 51 Klein, E.
Iatrogene Schilddrüsenkrankheiten
Der Internist 8: 481 - 487 1962

- 52 Kleinsorge, H. und H. L. Krüskemper
Experimentelle Untersuchungen zur anti-
thyroidalen Wirkung von Kaliumperchlorat
Klin. Wschr. 32: 702 - 703 1954

- 53 Kleint, V.
Struma medicamentosa
Z. Ges. Inn. Med. 26: 1 - 11 1971

- 54 Kobayashi, R. und A. Harada
Potentiation of goitrogenic action of
sulfonamide by trimethoprim
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 142: 776-780 1973

- 55 Kram, T. C.
Separation of sulfa drugs by high speed
liquid chromatography
J. Pharm. Scien. 61: 254 - 256 1972

- 56 Kümmerle, H. P. und N. Goossens
Klinik und Therapie der Nebenwirkungen
S. 112
Stuttgart 1973
57. Lama, L., L. M. Morris und A. Taurog
Evidence for a catalytic role of thyroid
peroxidase in the conversion of diiodo-
tyrosine to thyroxine
Endocrinology 90: 1417 - 1426 1972
- 58 Langer, P.
Fluctuation of thyroid function following
a single and repeated administration of
antithyroid drugs
Endocrinology 83: 1268 - 1272 1968
- 59 Lees, J., Alexander, W. D. und B. Marchant
Accumulation of ^{35}S -Thiouracil by the
rat thyroid gland
Endocrinology 93: 162 - 171 1973
- 60 Liberty, P. und J. B. Stanbury
The pharmacology of substances affecting
the thyroid gland
Ann. Rev. Pharm. 11: 113 - 142 1971
- 61 Ludewig, R.
Wirkungsweise antithyreoidaler Substanzen
Deutsch. Gesunh. 15: 2313 - 2321 1960
- 62 MacKenzie, C. G.
Differentiation of the antithyroid action
of thiouracil, thiourea and PABA from
sulfonamides by iodide administration
Endocrinology 40: 137 - 153 1947
- 63 MacKenzie, C. G. und J. B. MacKenzie
Effect of sulfonamides and thioureas on
the thyroid gland and basal metabolism
Endocrinology 32: 185 - 209 1943

- 64 MaCKenzie, J. B. und C. G. MaCKenzie
The effect of "sulfa" drugs on the
thyroids in rats and mice
Fed. Proc. 1: 122 - 123 1942
- 65 MaCKenzie, J. B., C. G. MaCKenzie und
E. V. McCollum
The effect of sulfaguamidine on the
thyroid of the rat
Science 94: 125 - 129 1941
- 66 Maloof, F. und M. Soodak
The uptake and metabolism of S^{35} thiourea
and thiouracil by the tharoid and other
tissues
Endocrinology 61: 555 - 569 1957
- 67 Maloof, F. und M. Soodak
Thiocetamide, an antithyroid compound
Endocrinology 70: 125 - 129 1961
- 68 Marchant, B., W. D. Alexander, J. W. K.
Robertson und J. H. Lazarus
Concentration of ^{35}S -Propylthiouracil
by the thyroid gland and its relation-
ship to anion trapping mechanism
Metabolism 20: 989 - 999 1971
- 69 Marchant, B., W. D. Alexander, J. H.
Lazarus, J. Lees und D. H. Clark
The accumulation of ^{35}S -Antithyroid
drugs by the thyroid gland
J. Cli. Endocr. Met. 34: 847 - 851 1972
- 70 Marchant, B. und W. D. Alexander
The thyroid accumulation, oxidation and
metabolic fate of ^{35}S -Methimazole in
the rat
Endocrinology 91: 747.- 756 1972
- 71 Marchant, B., P. D. Papapetrou und
W. D. Alexander
Relationship between thyroid iodine content
and the accumulation and oxidation of
 ^{35}S -Methimazole in the rat
Endocrinology 97: 154 - 161 1975

- 72 Marshall, E. K., K. Emerson und W. Cutting
Para-Aminobenzenesulfonamide
Absorption and excretion: Method of
determination in blood and urine
J. Am. Med. Ass. 108: 953 - 957 1937
- 73 Mehboob, H., Swartz, Ch. D. und A. Brest
The effect of prolonged thiazide administration
on thyroid function
Arch. Int. Med. 119: 283 - 286 1967
- 74 Milne, K. und M. A. Greer
Comparison of the effects of propylthio-
uracil and sulfadiazine on the thyroid
biosynthesis and the manner in which they
are influenced by supplemental iodide
Endocrinology 71: 580 - 587 1962
- 75 Morgans, M. E. und W. R. Trotter
Treatment of thyrotoxicosis with
potassium perchlorate
Lancet I : 749 - 751 1954
- 76 Moon, R. C. und C. W. Turner
Effect of reserpine on thyroid activity
in man
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 100: 679-681 1959
- 77 Morris, D. R., Eberwein, H. und L. Hager
On the mechanism of inhibition of enzymatic
halogenation by antithyroid agents
Life Sci 1: 321 1962
- 78 Morris, D. R. und L. Hager
Mechanism of the inhibition of enzymatic
halogenation by antithyroid agents
J. Biol. Chem. 241: 3582 - 3589 1966
- 79 Neubert, D.
Schilddrüsenhormon
In: Physiologie des Menschen
Band 19 Seite 129
Hrsg: Gauer, Kramer, Jung
München, Wien, Baltimore 1977

- 80 Mühlen, V. A.
Zentrum und Schilddrüsenfunktion
In: Schilddrüse 1973 Seite 1
Hrsg.: H. Schleussner und B. Weinheim
Stuttgart 1974
- 81 Nofrey, J. F. und J. L. Quinn
Furosemid mediated elevations of thyroid
iodide uptake in the rat
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 145: 286-288 1974
- 82 Pharmakiotis, A. D. und W. D. Alexander
Repeated administration of ³⁵S-Methimazole:
Pattern of accumulation and oxidation by
the rat thyroid
Endocrinology 94: 1508 - 1513 1974
- 83 Pharmakiotis, A. D. und W. D. Alexander
Effect of frequency of administration on
the accumulation and metabolism of
³⁵S-Propylthiouracil by the rat thyroid
Endocrinology 96: 1324 - 1328 1975
- 84 Petersen, F. und H. W. Bansi
Iatrogene Strumen
10. Symp. deutsch. Gesellsch. Endokrinologie
Seite: 175. - 182
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1964
- 85 Pitney, W. R. und T. R. Fraser
The mode of action of antithyroid drugs:
Results with two in vitro tests
J. Endocrinol. 9: 224 - 231 1953
- 86 Pitt-Rivers, R.
Mode of action of antithyroid compounds
Physiol. Rev. 30: 194 - 205 1950
- 87 Rallison, M. L. und L. F. Kumagai
Goitrous hypothyroidism induced by amino-
glutethimide, an anticonvulsant drug
J. Clin. Endocr. Metabol. 27: 265-272 1967

- 88 Richards, J. B. und S. H. Ingbar
The effect of propylthiouracil and perchlorate on the biogenesis of thyroid hormone
Endocrinology 65: 198 - 207 1959

- 89 Rosenberg, J. N.
The antithyroid activity of some compounds that inhibit peroxidase
Science 116: 503 - 505 1952

- 90 Rosenthal, H. L. und L. Jud
The determination of sulfisoxazole and sulfadimehoxine in blood and plasma
J. Lab. Clin. Med. 54: 461 - 466

- 91 Ruiz-Torres, A. und K. Deff
Wirkung einiger sog. Antiproteolytika und Hormone auf die Schilddrüsenhormonabgabe
In: Radioisotope in der Endokrinologie
S. 213 - 217
Stuttgart 1965

- 92 Ruiz-Torres, A.
Schilddrüsenwirkung und Affinität von Thyrenstatika unter TSH Verabfolgung
Verhandl. Deutsch. Gesellsch. Inn. Med.
Seite 386 - 389
73. Kongreß 1967

- 93 Ruiz-Torres, A.
Iatrogene Hypothyreose
Med. Klin. 66: 1475 - 1481 1971

- 94 Stanbury, J. B.
Some recent developments in the physiology of the thyroid gland
Ergebn. Physiol. 65: 94 - 125 1972

- 95 Schmid, K., J. Tripold und F. Gross
Vergleichende radiochemische und colorimetrische Bestimmungen der Blut- und Gewegekonzentrationen von Sulfaphenazon
Klin. Wschr. Jg. 38 Heft 17: 862 - 866

- 96 Scranton, J. R., Nissen, W. M. und N. S. Halmi
The kinetics of the inhibition of thyroid iodine accumulation by thiocyanate: A re-examination
Endocrinology 85: 603 -607 1969
- 97 Selenkow, H. A. und F. M. Collaco
Clinical pharmacology of antithyroid compounds
Clin. Pharm. Therap. 2: 191 1961
- 98 Slingerland, D. W.
Action of antithyroid substances on the in vivo conversion of diiodotyrosine to thyroxine
J. Clin. Endocr. Metabol. 15: 867 1955
- 99 Swarm, R. L., G. K. Roberts, A. C. Levy und L. R. Hines
Observations on the thyroid gland in rats following the administration of sulfamethoxazole and trimethoprim
Toxicol. Appl. Pharm. 24: 381 1973
- 100 Taurog, A.
The mechanism of action of thioureydene antithyroid drugs
Endocrinology 98: 1031 - 1046 1976
- 101 Taurog, A.
Thyroid peroxidase and thyroxine biosynthesis
Rec. Prog. Horm. Rec. 26: 189 - 247 1970
- 102 Tranquada, R. E., D. H. Solomon, J. Brown und R. Greene
The effect of oral hypoglycemic agents on thyroid function in rat
Endocrinology 67: 293 - 297 1960

- 103 Van der Laan, W. P. und A. Bissel
The influence of selected goitrogenic
compounds on the thyroid gland of the chick
Endocrinology 38: 308 - 314 1946
- 104 Van der Laan, W. P. und M. A. Greer
Some effects of the hypophysis on iodine
metabolism by the thyroid gland of the rat
Endocrinology 47: 36 - 47 1950
- 105 Villeneuve, A.
Effect of Lithium on thyroid in man
Lancet II : 502 1973
- 106 Wildmeister, W.
Die Schilddrüsenregulation und ihre
diagnostische Konsequenz
In: Schilddrüse 1973 S. 9 - 11
Sonderdruck d. Saarländ. Ärzteblattes
Saarbrücken 1974
- 107 Williams, J. A. und S. A. Malayau
Effects of TSH on iodine transport by
mouse thyroid lobes in vitro
Endocrinology 97: 162 - 169 1975
- 108 Woeber, K. A. und S. H. Ingbar
Antithyroid effect of non calogenic
congeners of salicylate with observations
on the influence of serum proteins on the
potency of antithyroid agents
Endocrinology 76: 584 - 590 1965
- 109 Wolff, J.
Transport of iodine and other anions
in the thyroid gland
Physiol. Rev. 44: 45 - 90 1964
- 110 Weinstein, L.
The sulfonamides
In: The pharmacological basis of therapeutics
S. 1185
Hrsg.: Goodman, L. S. und A. Gilman
N. York 1970

Lebenslauf

Am 5. August 1946 wurde ich in Dieringhausen, Kreis Oberberg, als Sohn des Textilarbeiters Rudolf Buchbender geboren. Dort besuchte ich acht Jahre die Volksschule und wechselte nach deren Abschluß auf das Aufbaugymnasium in Bergneustadt, wo ich 1966 das Abitur ablegte. Anschließend leistete ich den Wehrdienst bei der Bundeswehr ab. Im Sommersemester 1968 begann ich in Bonn das Medizinstudium. Nach dem Physikum setzte ich das Studium an der Freien Universität in Berlin fort, wo ich im August 1974 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Als Medizinalassistent arbeitete ich acht Monate auf verschiedenen Abteilungen der medizinischen Klinik und vier Monate auf der chirurgischen Klinik des Klinikums Westend in Berlin. Im Oktober 1975 erhielt ich die Approbation als Arzt. Vom November 1975 bis Mai 1976 arbeitete ich als Stationsarzt auf der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Alfeld / Leine. Ab August 1976 bin ich wissenschaftlicher Assistent am Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin in der Arbeitsgruppe Prof. Gauer.

DISSERTATIONS DRUCK

HÖPFNER GMBH

Pestalozzistr. 106

1 Berlin 12



312 88 85

313 81 98

